

Copyright Law (Title 17 U.S. Code)  
 Komhauer Health Sciences Library  
 University of Hohenheim, Leipzig 93 (1972) 4, S. 469-500

Aus der Fachgruppe Zoologie der Universität Hohenheim (J. H.)  
 (Direktor: Prof. Dr. O. Pfugfelder)  
 Abteilung Endokrinologie  
 (Leiter: Prof. Dr. Dr. H. von Faber)

**Das Verhalten einiger physiologischer  
 und histologischer Kriterien der Schilddrüsenfunktion  
 bei einmaliger oder längerer Verabreichung  
 von Kaliumperchlorat  
 an adulte Mäuse (*Mus musculus L.*)**

**I. Langzeitversuche**

Von

**Werner Gauß**

Mit 9 Abbildungen und 8 Tabellen

(Eingegangen am 28. Februar 1972)

**1. Einleitung**

Von den bekannten Thyroestatika hemmen die Thioharnstoffderivate, Sulfonamide und Abkömmlinge des Anilins und Phenols die Thyroxin-Synthese, während die Wirkung verschiedener, in ihrer Teilchengröße und Ladung ungefähr mit dem Jodidion übereinstimmender Anionen auf der kompetitiven Hemmung der Jodakkumulation in der Schilddrüse beruht. Nachdem WINGARDEN und seine Mitarb. 1952 aufzeigen konnten, daß auch das Perchlorat zu diesen Anionen zählt, wurde im Laufe der Zeit von zahlreichen Autoren über Wirkungsmechanismus, Toxicität und therapeutische Möglichkeiten dieses Thyroestatikums berichtet (Übersichten bei KLEINSORG und KRÜSKEMPER 1957, GREEN et al. 1966, CHOW et al. 1969 u.a.).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, mit Hilfe der in neuerer Zeit etwas in den Hintergrund getretenen histologischen Methoden die nach chronischer Applikation von Kaliumperchlorat resultierenden Veränderungen der Schilddrüse sowie ihre Rückbildung nach Absetzen der Medikation zu untersuchen. Außerdem interessierte der Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und Allgemeinbefinden der Albinomäuse.

<sup>28</sup> Zeitschr. f. mikrochim. Forschung. 25. Bd.

470

W. GAUSS: Der Einfluß von Perchlorat auf die Schilddrüse

Zur Objektivierung des histologischen Bildes und damit des funktionellen Zustands der Schilddrüse wurden als Kriterien das Verhalten des Schilddrüsenvolumens und der Follikelzelle herangezogen. Der Grad ihrer funktionellen Verknüpfung wurde in bezug auf Behandlungs- bzw. Erholungszeit auch untereinander durch korrelationsstatistische Analysen bestimmt. An Hand der so gewonnenen Koeffizienten konnte eine Rangordnung hinsichtlich der Aussagekraft der angewandten Untersuchungsmethoden aufgestellt werden.

## 2. Material und Methode

### 2.1. Versuchstiere, Haltung, Fütterung

Als Versuchstiere dienten adulte weibliche NMRI-Mäuse der institutseigenen Zucht. Mit der Behandlung wurde im Durchschnitt im Alter von 60...80 Tagen begonnen; das Gewicht der Tiere lag dabei zwischen 19 und 28 Gramm ( $\bar{x} = 23,23$  g). Kontroll- sowie Versuchstiere wurden in Makrolonkäfigen bei konstanter Raumtemperatur ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) gehalten.

Als Futter stand den Kontrolltieren eine Standard-Diät (Altramin GmbH, Lage/Lippe) gleicher Charge ad libitum zur Verfügung. Als Trinkflüssigkeit wurde Wasser gewählt.

### 2.2. Behandlung

Um alimentäre Einflüsse auf die Versuchsergebnisse auszuschließen, wurde das fein-pulverisierte Kaliumperchlorat (Merck, p. a.) in einer Konzentration von 1...2...3,75...6 und 7,5% mit zerkleineter Standard-Diät möglichst homogen vermischt und in ähnlicher Pelletierung wie die Standard-Diät ad libitum verabreicht. Als Trinkflüssigkeit stand gesättigte Perchloratlösung (1,675 g  $\text{KClO}_4$ /100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  bei Zimmertemp.) ebenfalls ad libitum zur Verfügung.

Mittels des LD-50 Test nach KÜPPER (in Tiers 1949) wurde eine mittlere tödliche Dosis von 3,56% errechnet. Neben diesen Toxizitätsversuchen wurde noch festgestellt, inwieweit die gewählte Dosis als Stressor für den Organismus fungiert (vgl. Kap. 3.1).

Um die tatsächlich aufgenommene Substanzmenge nach Applikation des Perchlorats im Futter einigermaßen genau angeben zu können, wurde der Futterverzehr der Versuchstiere über einen Zeitraum von 30 Tagen ermittelt. Während die Kontrollen durchschnittlich 4,51 g Futter/Tier/Tag zu sich nahmen, sank der Futterverzehr nach Behandlung auf 3,81 g/Tier/Tag. Bei einer Konzentration von 1%  $\text{KClO}_4$  im Futter und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 28,28 g pro Versuchstier ( $n = 60$ ) entspricht dies einer Konzentration von 1420 mg  $\text{KClO}_4$ /kg Lebendgewicht/Tag, einer Konzentration, wie sie in der Humanmedizin therapeutisch angewandt wird (vgl. MOZDANE und TROTTER 1954, GOVIND und SARKAR 1954, KLEINSON und KAUFMAN 1957, KRÜSKER 1960, REKK und VOGT 1968, TAKKONEN et al. 1970, BASCHIERI et al. 1968).

### 2.3. Beschreibung der Versuchsgruppen

A) Reaktion auf verschiedene hohe Perchlorat-Dosen. Insgesamt 20 Tiere wurden mit 1...2...3...3,75...6 und 7,5%  $\text{KClO}_4$  behandelt. Die aus diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse fanden im LD-50 Test ihren Niederschlag.

B) Reaktion  
n = 21; Dau  
C) Unte  
n = 21; Dau  
D) Nach  
eine Dosis  
logische und  
Futter und i  
Kollektiv al  
n = 43;  
E) Erh  
mengen w  
n = 17

Um zu  
am späten  
Beginn des  
dauer-B  
Zur R  
Seriell zeit  
region eini  
Gefür  
Durchsetz  
Zur C  
vitäti wurd  
diesem Zi  
herausges  
(TGZ 5);  
Zellkern  
Zur  
der jewe  
mikrome  
bildet (v  
Zur  
Schnitte  
ausplan)

wobei E  
folgend:  
Zur  
Schildd  
graphie  
30°

W. GAUSS: Der Einfluß von Perchloraat auf die Schilddrüse

471

## B) Ermittlung des Futterverzehrs:

 $n = 21$ ; Dauer: 80 Tage.

## C) Untersuchungen des Körpergewichts nach Hemmung der Thyreoidenfunktion:

 $n = 21$ ; Dauer: 64 Tage.

D) Nachdem sich auf Grund der in A) gewonnenen Ergebnisse herausgestellt hatte, daß eine Dosierung über 2% toxisch wirkt, wurde die Behandlungskonzentration für die histologische und histochemische Auswertung der Schilddrüsen auf 1% Kaliumperchloraat im Futter und gesättigter Perchloraatlösung als Trinkflüssigkeit festgelegt und alle 10 Tage ein Kollektiv abgetötet.

 $n = 48$ ; Dauer: max. 160 Tage.

E) Erholdauer nach Absetzen einer 25 tägigen Applikation von 1% Kaliumperchloraat und gesättigter Perchloraatlösung als Trinkflüssigkeit.

 $n = 17$ ; Dauer: 21 Tage.

## 2.4. Histologische und Histometrische Methoden

Um tagesspezifische Veränderungen der Schilddrüse auszuschließen, wurden alle Tiere am späten Nachmittag mit Chloroform abgetötet, die Schilddrüsen herausträpariert, in Bouinschem Fixiergemisch 48 h lang fixiert, über eine ansteigende Alkoholreihe und Methylbenzoat-Benzol entwässert und in Paraffin eingebettet.

Zur Rekonstruktion des Organvolumens wurden die Schilddrüsen in lückenlose 10  $\mu\text{m}$ -Schnitte zerlegt, während für histologische und histometrische Auswertungen aus ihrer Mittelregion einige 5  $\mu\text{m}$  dicke Schnitte gewonnen wurden.

Gefürt wurden diese Präparate mit einer Kernschnittkombination (vgl. v. FABER und DUTRAUX 1965).

Zur Objektivierung des histologischen Bildes sowie als Kriterium für die Drifsenaktivität wurden Zellkerngröße, Follikelepithelhöhe und Schilddrüsenvolumen herangezogen. Zu diesem Zweck wurden jeweils 200 Zellkerne stichprobenmäßig bei 320facher Vergrößerung herausgezeichnet, der kleinere Durchmesser mit dem Zetas-Teilchengrößeanalyator (TGZ 8) ausgemessen, die Maßwerte bestimmten Größenklassen zugeordnet und daraus die Zellkernvolumina berechnet (vgl. v. FABER und DUTRAUX 1965, STÖRZER et al. 1962).

Zur Ermittlung der Follikelepithelhöhe wurde an 60 Follikeln jeder Schilddrüse die für den jeweiligen Funktionszustand des Follikels repräsentative Zelle mittels eines Okularmikrometers bei 125facher Vergrößerung ausgemessen und das arithmetische Mittel gebildet (vgl. RAWSON und STAUB 1958).

Zur Rekonstruktion des Schilddrüsenvolumens wurden von jedem 4. Schnitt einer Schnittserie die Umrisse des Organs auf eine Glasplatte projiziert, nachgezogen, die Fläche ausplanimetriert und nach folgender Formel das Organvolumen berechnet:

$$V_{RD} = \sum_{i=1}^N F_i \cdot \Delta S,$$

wobei  $F_i$  die ausplanimierte Fläche,  $\Delta S$  die Höhendifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schnitten dargestellt.

Zur Veranschaulichung der durch die Behandlung hervorgerufenen Größenzunahme der Schilddrüse wurde von einem Kontroll- und einem 40 Tage behandelten Versuchstier ein graphisches Rekonstruktionsmodell angefertigt (vgl. Abb. 3).

31

496

W. GAUMS: Der Einfluss von Perchlorat auf die Schilddrüse

**Summary**

In order to study the antithyroidal effects of perchlorate during a long-lasting medication (160 days) varying doses of potassium perchlorate were fed ad libidum to adult female NMRI-mice.

1. During the treatment a decrease of food consumption of 26.7 percent was registered.
2. Depending on the dosage paralytic symptoms of the hind limbs, skeleton deformations, exophthalmus, atrophy and a diminution of reactivity were the toxic secondary effects of the perchlorate medication.
3. High doses of perchlorate caused a proportionally high mortality rate (average lethal dose = 3.55 percent).
4. After a 2 months treatment a decrease of 11.6 percent in body weight was observed.
5. At first the histological picture showed a highly active gland with colloid loss, expansion of the nuclei volume and rising epithelium height. Thereafter intensified epithelial proliferation provoke hyperplasia and hypertrophy of the thyroid parenchyma i.e. a struma due to iodine deficiency. During the long-lasting treatment a polymorphic picture of hyperplastic follicles, areas of adenomatous tissue, adenoma complexes and secreting cystadenomas was formed, but despite necrotic areas the limit to a malignant degeneration was not crossed during these experiments.
6. Moreover the diverse conditions of the thyroid gland function were tested quantitatively by histometric criteria. Nuclei volume, epithelium height and the volume of the organ showed on principle an identically quick initial increase receding during medication and falling after a maximum.
7. The degree of relationship between the different parameters was determined by correlative statistics and its reliability was discussed.
8. The structural deformations of thyroid gland proved to be reversible when medication was ceased, but they were still detectable in a reduced form after a 31 days regeneration.

**6. Schrifttum**

- AKKAS, M., S. GUTTMANN und Z. LEWISZ: The mode of action of perchlorate ions on the iodine uptake of the thyroid gland. Intern. J. Appl. Rad. Isotopes 7 (1959) 87-96.
- BACONNAZ, L., O. BERNHARDT, F. DE LUCA und M. NECHI: Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function. J. clin. Endocrinol. 23 (1963) 780-791.
- BALUZE, E.: Physiology and pathology of adaptation mechanisms. Oxford 1969.
- BAXEI, H. W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der Inneren Medizin 7. Bd. 1. T., Innere Sekretorische und Stoffwechselkrankheiten. S. 457-923. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1966.
- BUKHAM, I., I. SAROVARTIKAS und P. CZERNIAK: Radioisotope studies of the thyroid function in progressive muscular dystrophy. Int. J. Med. 5 (1969) 1183-1191.
- BUCHANAN, W. W., D. A. KOURTRIS, J. CHOCKS und R. M. KARPEK: A comparison of pre-treatment with potassium perchlorate and methylthioarabitol on results of <sup>131</sup>I therapy. Brit. J. Radiol. 38 (1965) 588-590.
- BINSWANGER, J., H. STUDER und F. WYSS: Der Ablauf der Sehnenreflexe bei Funktionsstörungen der Schilddrüse. Helv. med. Acta 58 (1961) 462-486.

↑ 30%

Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig 86 (1973) 1, S. 81-118

Aus der Fachgruppe Zoologie der Universität Hohenheim (I. II.)  
(Direktor: Prof. Dr. O. Pflugfelder)  
Abteilung Endokrinologie  
(Leiter: Prof. Dr. Dr. H. von Huber)

**Das Verhalten einiger physiologischer  
und histologischer Kriterien der Schilddrüsenfunktion  
bei einmaliger oder längerer Verabreichung  
von Kaliumperchlorat  
an adulte Mäuse (*Mus musculus* L.)**

**II. Kurzzeitversuche**

Von

**Werner Haag**

Mit 11 Abbildungen und 14 Tabellen

(Eingegangen am 28. Februar 1972)

**1. Einleitung**

Nachdem WYNGAARDEN et al. 1952 aufzeigen konnten, daß das Perchlorat auf Grund seiner ungefähr mit dem Jodidion übereinstimmenden Teilchengröße und Ladung auf kompetitivem Weg die Jodakkumulation in der Schilddrüse hemmt, war Kaliumperchlorat hinsichtlich seines Einflusses auf die Schilddrüsenfunktion sowohl im Tierversuch als auch in der Humanmedizin Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Lit. s. b. KLEINSORG und KÜHNKAMPER 1957, GREER et al. 1966, RÖKKER und VOET 1968, CHOW et al. 1969, u.a.).

Um die bisherigen Ergebnisse zu vervollständigen, wurde in der folgenden Studie die Veränderung einiger physiologischer und histologischer Kriterien der Schilddrüsenfunktion innerhalb eines Zeitraums von wenigen Stunden bzw. Tagen nach einmaliger oder längerer Verabreichung von Kaliumperchlorat untersucht.

Die funktionelle Verknüpfung der einzelnen Parameter sowohl bezüglich Untersuchungszeitraum als auch untereinander wurde durch Korrelationsstatistische Analysen vorgenommen und eine Rangordnung hinsichtlich ihrer Aussagekraft aufgestellt.

\* Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forschung, 86, H. 1.

PHONE NO. : 513 542 7487  
SEP. 25, 1998 12:30PM P 6

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Versuchstiere, Haltung, Fütterung

Als Versuchstiere dienten adulte weibliche NMRI-Mäuse aus der institutseigenen Zucht, die in Makrolonkäfigen bei konstanter Raumtemperatur ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) gehalten wurden. Der Jodgehalt der während der Aufzucht verabreichte Standard-Diät (Altromin) kann je nach Art des beigemischten Fischmehls enormen Schwankungen unterworfen sein (nicht spezifiziertes Fischmehl 3.0%, Heringmehl 21.9%, Fisch-Solubles 14.0 mg J/kg Futter). Um eine Bedeutung der  $\text{TBG}^{131}\text{I}$ -Bestimmung durch übermäßige Jodspeicherung zu vermeiden, wurde eine halbsynthetische jodarme Diät (0.3 µg J/g Diät nach Angaben des Archivs für Futtermittel der Univ. Hohenheim) folgender Zusammensetzung verbreitet: 15% Casein (vitaminfrei, "Korva"), 16% Rautärke, 30% Rohrzucker, 2% Cellulose, 2% Gelatine, 8% Sojajöl, 0.3% Lebertran, 4% Sabarmishang n. Hrabe, et al. (1997), 4.5% Vitaminmischung (Vit. A, D<sub>3</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, D<sub>2</sub>, E, K<sub>2</sub>, Nicotinsäureamid, Natrium-, Ca-D-Panthenat, Cholin-Cl, Inositol, Biotin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure), 1.2% DL-Methionin, (vgl. Report of the Committee on Animal Nutrition (X)).

Um eine Stabilisierung des Jodstoffwechsel zu erreichen, wurden die Versuchstiere 10 Tage vor Behandlungsbeginn auf diese Diät gesetzt. Durch Verabreitung einer jodarmen Diät wird außerdem eine höhere Radionuklidakkumulation in der Schilddrüse erreicht, die bei Messungen in Grenzbereichen von Bedeutung sein kann.

### 2.2. Behandlung

Mit der Behandlung wurde durchschnittlich im Alter von 60 Tagen begonnen; das Gewicht der Tiere lag dabei zwischen 22.6 und 37.1 g ( $\bar{x} = 29.9 \text{ g}; n = 172$ ).

Das Kaliumperchlorat (Bayer, p.a.) wurde in einer Konzentration von 1% der halbsynthetischen Diät zugesetzt und diese in Form von Pellets ad libitum verabreicht, nachdem die Tiere 6 Std. gefastet hatten. Als Trinkflüssigkeit wurde gewässerte Perchloratlösung (1.077 g  $\text{KClO}_4$ /100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  bei Zimmertemperatur) ebenfalls ad libitum angeboten. Um den bitteren Geschmack des Perchlorats zu überdecken, wurde etwas Iodat zur Fütterung hinzugefügt. Über den gesamten Versuchzeitraum konnte ein Futterverzehr von durchschnittlich 3.09 g/Tier/Tag ermittelt werden.

### 2.3. Versuchgruppen

A) Bestimmung der thyreoidalen  $^{131}\text{I}$ -Jodspeicherung, des gamma- und proteingebundenen  $^{131}\text{I}$ -Joda sowie der histologischen, histometrischen und bindegeweblichen Zusammenhänge. Nach einer Behandlungsduer von 80 min. (1...2...8...12...24 Std., 8...6...7...8 Ty., mit Kaliumperchlorat werden hierzu jeweils Gruppen zu je 5 Tieren 24 h nach Absetzen der Medikation abgetötet ( $n = 20$ ).

B) Ermittlung der in A aufgesetzten Parameter in Zeitabständen von 15 min bis 8 Tagen 24 Std. nach einer einmaligen subcutanen Injektion von 0.25 ml gewässerter Kaliumperchloratlösung ( $n = 88$ ). Daneben wurde noch die Gleichwertigkeit der Wirkung von  $\text{J}^-$  und  $\text{ClO}_4^-$  überprüft.

C) Erholtdauer nach Absetzen einer täglichen Applikation von 1% Kaliumperchlorat im Futter und gewässerter Perchloratlösung als Trinkflüssigkeit. ( $n = 48$ ; Absetzen 2...31 Tage nach Absetzen der Medikation).

Zur Bestimmung des  $^{131}\text{I}$ -Jodspeicherung würden der Tiere subcutan dynamisch untersucht, da und Kontrollungen nicht Vierzig und Williams Versuchstiere unter Ärzt-Kesanguination abgetötet und -Aufnahmewerte dar.

Zur Messung der Serrillationswunde Verwende im Herum erfolgte mit ei Form). Auf Grund vorer extrahierbarem Jodid vor die Korrektur des radio Konversationsrate wurde:

24 h-Konversi

(vgl. Conacci et al. 1996)

Für die histometrische und mit einer Kornzählung wurden die Zellkerngrößen jeweils 100 Zellkernecheile (Zeita Projektiv ermittelte, die Maßwerte volumina berechnet. Z Schilddrüse die kürzeste und das arithmetische

Infolge der gering Blockierung der Hormonen Fehlern der Zähl als Kollektiv betracht statistischen Berechnung

Für die statistische Weisen (Documenta) Der dazugehörige V gekennzeichnet. Die k Parametern wurde al der Rechnungszentrum polynome sie aus Zweckmäßigkeits einen dem Computer

g

## W. GAUSS: Der Einfluß von Porchlorat auf die Schilddrüse

88

## 2.3. Untersuchungsmethoden

Zur Bestimmung des gesamten und proteingebundenen Serum-<sup>131</sup>I sowie der thyreotaktischen Iodopräzierung wurde trügerfreies Na-<sup>131</sup>I in wäßriger Lösung 24 Std. vor dem Abtöten der Tiere subcutan verabreicht. Die gewählte Test-Dosis (1 µCi) war pharmakodynamisch unwirksam, da strukturelle Veränderungen wie Nekrosen, interstitielle Fibrose und Entzündungen nicht festzustellen waren (vgl. Frankenstein und Horrmann 1968; Yerubcy und Williams 1971). 24 Std. nach Injektion der Markierungsdosis wurden die Versuchstiere unter Äther-Anästhesie nach Durchtrennen der Vena cava superior durch Exangulation abgetötet. Daraus stellten die genannten Daten 24 h - PB<sup>131</sup>, bzw. 24 h i.u.-Aufnahmewerte dar.

Zur Messung der Serumaktivität fand eine mit einem Zählplatz verbundene Na/Tl-Zählzylinderonde Verwendung. Die Trennung des „freien“ Jods vom proteingebundenen Jod im Serum erfolgte mit einem „Dowex“-Ionen austauscher (Typ IXN, 1M), ... 200 mesh, Cl<sup>-</sup> Form). Auf Grund verschiedener Literaturangaben kann dabei die Verteilung von nicht-extrahierbarem Jod als vernachlässigbar werden. Durch Mitführen eines Bezugsstandards konnte eine Korrektur des radioaktiven Abfalls der Spurenradioisotope vermieden werden. Die <sup>131</sup>I-Iod-Konversionrate wurde nach folgender Gleichung errechnet:

$$24 \text{ h-Konversionrate } (\%) = \frac{\text{Netto-Iapularate des Serum-}^{131}\text{I}}{\text{Netto-Iapularate des PBU-}^{131}\text{I}} \times 100$$

(vgl. Cotzias et al. 1969; Wixson 1969; Höxken et al. 1969).

Für die histometrischen Untersuchungen wurden 5 µm dicke Paraffinschnitte gewonnen und mit einer Kornsoberat-Kombination angefertigt (v. Ranau und Dietrich 1965). An ihnen wurden die Zellkerngröße und die Höhe der Polikleopithelzellen gemessen. Dazu wurden von jeweils 100 Zellkernen pro Schilddrüse auf einer als Freudenthal-Linie ausgebildeten Mattscheibe (Zeins Projektionsmaßstab) bei 200facher Vergrößerung der kleineren Durchmesser ermittelt, die Maßwerte bestimmten Größenklassen zugeordnet und daraus die Zellkernvolumina berechnet. Zur Ermittlung der Polikleopithelhöhe wurde an 20 Polikelen pro Schilddrüse die höchste und niedrigste Zelle mittels eines Okularmikrometers ausgemessen und das arithmetische Mittel aus beiden Werten gebildet.

## 3.1. Statistische Auswertung

Infolge der geringen Aktivität des gesamten und proteingebundenen Serumjods nach Blockierung der Hormonsynthese und des daraus resultierenden hohen mittleren statistischen Fehlers der Zählraten (7% ... 24%) wurden die Bevölkerungsdaten jeder Versuchgruppe als Kollektiv betrachtet und auf cpm/ml umgerechnet; daher mußte hier auf die üblichen statistischen Berechnungen verzichtet werden.

Für die statistische Überprüfung der Signifikanzverhältnisse fand der t-Test nach Wilcoxon (Documenta Oecoz, Wiss. Tab., 7. Aufl., S. 178, Formelgruppe 617) Verwendung. Der dazugehörige Vertrauensbereich wurde durch Signifikanzschwellen in üblicher Weise gekennzeichnet. Die korrelationsstatistische Analyse der Beziehung zwischen den einzelnen Parametern wurde als multiple Regression mit dem Datenverarbeitungssystem FCL 1909 des Rechenzentrums der Universität Hohenheim durchgeführt. Die gewählten Approximationspolynome stehen in keiner Beziehung zu einer Modellvorstellung; sie sind allein aus Zweckmäßigkeitsgründen gewählt worden. Die graphischen Darstellungen konnten über einen dem Computer angegliederten Plotter angefertigt werden.

irre

physiologischer und  
er längerer Kalium-

no fast vollständige  
Stu., später wieder

inmaliger Injektion  
ungeschafft kommt  
wieder in Gang und

i der 24 h PB<sup>131</sup>I.  
h eine Toadens zu

Applikation ein An-  
de des 72stündigen  
Entzündlicherweise  
"I.-Werte eine fast

Konkurrenzhypot-  
den Meßdaten ab-

und PI<sup>131</sup>I.-Werte  
angeschaut werden.  
n Perchlorat kann  
len Veränderungen  
zunächst auf ohne  
ihren ungeschafft  
n Nitro einer Jod-  
lige beschleunigter  
e raschere Norma-

uerliche Zunahme  
, kommt es nach  
entzündungszeitraum  
atenten Zunahme

Es auch nach ein-  
ologischen Funk-  
summt. Auffallend  
schein und histo-  
lon das PB<sup>131</sup>I zu  
ziehung aufweist.

#### IV. GAUSS: Der Einfluß von Perchlorat auf die Schilddrüse

115

ist in bezug auf die thyroideale <sup>131</sup>I-Aufnahme die Epithelhöhe ( $r = -0,80$ ) eindeutig favo-  
riert.

Nach einmaliger Perchloratapplikation können ähnliche Beziehungen festgestellt wer-  
den, nur sind hier die Größen noch weniger gut korreliert.

8. Die physiologischen und strukturellen Veränderungen der Schilddrüse erwiesen sich  
nach Absetzen einer täglichen Perchloratmodifikation als reversibel. Während die Hormon-  
sekretion wieder relativ rasch in Gang kommt, braucht das Parenchym fast die doppelte  
Zeit, um ein deutlicher Rückgang der Hyperplasie zu verzeichnen ist. Eine tägliche Erhol-  
dauer reicht noch nicht aus, um eine vollständige Normalisierung zu erreichen.

#### Summary

After a single or permanent application of potassium perchlorate certain physiological and histological parameters of thyroid function were studied in adult female NMRI-mice.

1. Already after a treatment with perchlorate during 1–2 hours a rather total inhibition of <sup>131</sup>Iodide uptake by the thyroid was observed which began to diminish 8 hours later.

A similar initial trend showed the <sup>131</sup>Iodide uptake curve after a single injection of 0,25 ml saturated perchlorate solution. Because of a rapid diminution of the activity the <sup>131</sup>Iodide uptake shot up again 4 hours after the injection and began to surpass the values of the control animals after about 20 hours.

2. A 12 hours treatment resulted in a 100 percent decrease of the 24 h PB<sup>131</sup>I values; after a 8 days treatment a tendency to a normalization of the hormonal secretion was discernable.

In contrast a rise of the lowered PB<sup>131</sup>I level was noted 4 hours after a single injection of perchlorate, however, after 72 hours the quadruple value of the control animals was reached. It is remarkable that the 24 h PI<sup>131</sup>I values registered after 72 hours showed approximately double the increase rate of the 24 h PB<sup>131</sup>I values.

3. The present results were not in accordance with the competition hypothesis basing on the rather identical charge and size of the ions of iodide and perchlorate.

4. The conversion ratios reflected the 24 h PB<sup>131</sup>I- and PI<sup>131</sup>I values and thus cannot be considered as exact parameters of thyroid gland function.

5. That a single injection of perchlorate as well as a permanent treatment rapidly augments the activity of the gland was evidenced by structural changes such as colloid loss, expansion of the nuclei volume and rise of the epithelium height. Afterwards extended proliferations provoke a hyperplasia and hypertrophy of the thyroid parenchyma i.e. a struma due to iodine deficiency.

After a single perchlorate injection the antithyroidal effects as well as a more rapid normalization of the hormone secretion were observed earlier, evidently caused by an accelerated resorption of the antithyroidal compound.

6. During the 8 days treatment with perchlorate a continuous expansion of the nuclei volume (+28 percent) and the epithelium height (+12 percent) was recorded, while after a single perchlorate injection there was neither a significant expansion of the nuclei volume nor a significant rise of the epithelium height within 96 hours.

7. Variations of the body weight were not statistically significant, neither after a single nor after permanent perchlorate application.

g

116

W. GÄDE: Der Einfluß von Perchlorat auf die Schilddrüse

8. The degree of relationship between the histological and physiological parameters on one hand and the duration of experiment on the other were determined by correlative statistics. The losses statistically not significant relationship between the physiological and histological parameters was remarkable. During the 8 days application of perchlorate the correlation between  $\text{PB}^{131}\text{I}$  and nuclei volume ( $r = -0,14$ ) and epithelium height ( $r = -0,18$ ) was identically close while with regard to the  $^{131}\text{I}$  uptake of the thyroid gland the epithelium height was evidently favoured ( $r = -0,30$ ).

Similar relations were observed after a single injection of perchlorate, however, the values were less well correlated.

9. The physiological and structural changes in the thyroid gland proved to be reversible after suspension of an 8 days perchlorate medication. While the hormonal secretion was taken up comparatively soon afterwards the parenchyma needs nearly twice the time in order to cause a real decrease of the hyperplasia. A 16 days period for recovery is not sufficient for a complete normalization.

### 5. Schrifttum

- ADAMS, A. E., und E. A. REEDMAN: The reaction of the chick thyroid to frog and mouse anterior pituitation. Endocrinol. 81 (1970) 128-141.
- AKHAR, M., N. GRUTTMANN und Z. LÖWENTHAL: The mode of action of perchlorate ions on the iodine uptake of the thyroid gland. Internat. J. Appl. Rad. Isotopes 7 (1956) 87-90.
- BANCHERINI, L., C. BAXENDALE, F. MALDONA und M. NEARY: Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function. J. clin. Endocrinol. 28 (1968) 746-751.
- BÖRKER, W., H. MOLL, P. RAUH, K. RAUH und E. SINAGOWITZ: Die Früherfassung der Hormonphase beim Radiojodtest. Klin. Woche. 68 (1970) 257-262.
- CHOW, S. Y., J. R. CHANG und M. H. YEH: A comparison between the uptake of radioactive perchlorate and iodide by rat and guinea-pig thyroid glands. J. Endocrinol. 45 (1969) 1-8.
- CHOW, S. Y., und D. M. WOODWARD: Kinetics of distribution of radioactive perchlorate in rat and guinea-pig thyroid glands. J. Endocrinol. 47 (1970) 207-218.
- CORLETT, C. J., O. L. MANZAGLIO und H. RUECKER: Determination of the 24 hour protein-bound radiiodine ( $\text{P}^{131}\text{I}$ ) conversion ratio with an ion exchange resin. Amer. J. Roentgenol. 100 (1968) 852-856.
- DURAKIN, J.: Bull. Soc. chim. et. biol. Paris 20 (1928) 428, sér. 2. KLÄRKE und KRÜSKER (1957).
- ENKH, O.: Untersuchungen über den freien Thyroxinspiegel im Plasma unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten kompensatorischen Hyperplasie der Schilddrüse. Wien. Z. inn. Med. 47 (1956) 169-181.
- BOHR, W., H. K. KLÄRKE und H. L. KRÜSKER: Der Einfluß von  $\text{KClO}_4$  auf die Morphologie der Schilddrüse und anderer endokriner Organe. Z. ges. exper. Med. 125 (1955) 552-562.
- ERZKIEL, M. und K. FOX: Methods of correlation and regression analysis. New York-London: John Wiley Sons 1950.
- FALZON, H. v., und K. DIETRICH: Karyometrie mit Hilfe des Teilchengrößenanalyseators am Beispiel der Schilddrüse. Zeits. Mitt. 8 (1965) 353-364.
- W. GÄDE
- GÄDE, M. A., A. K. S: anions on thyro  
GÄDE, M. A., Y. GAN hydrolysis of th  
GRIZIO, W. R., I. T. BE active iodine. T  
Nr. 5 (1967).  
HUBBELL, R. B., L. B. J  
mental diets. J.  
KLÄRKE, H. und H.  
thyrocyten. Dt. z  
KRÜSKER, H. L., R  
Röntgenkontrast  
ärztl. 82 (1959)  
KRÜSKER, H. L., 1  
über den Einflus  
nierenrinde nach  
131-138.  
LAMMERT, A.: Klinik de  
LAMMERT, B. A.: Thyo  
LEVINSOV, N. N., V. I.  
zhely i adenogi  
111-116.  
McGINTY, N. M.: Sporadic  
PALNOVITS, M.: Quantit  
und ihre vergleich  
PRANNERSTIEL, V. und  
medizin 45 (1968)  
PITT-RIVERS, R., V. A.  
with perchlorate  
(1968) 600-708.  
ROKKER, K. E., and J. H  
radio in the treat  
ROMANOV, Y. A., D. S. F  
v adenocarcinose, t  
mochitoxidinal abe  
SEELIGER, R. A., and K. F  
administered with  
49 (1965) 819- 821  
SCHÖNBACH, E., E. A. Si  
bution of 131-iodi  
STRUNZ, H.: Die Regula  
STRUNZ, H. und M. A. C  
Jodine-deficiency t  
TALA, P.: Histoquantitat  
phology of the thy  
tropic hormone. A